# Genomic Imprinting

Edited by: Abdalrhman Ziad Ayaseh
Fathi Salam Melhem

Checked by: Orabi Moeen

Medicine 119

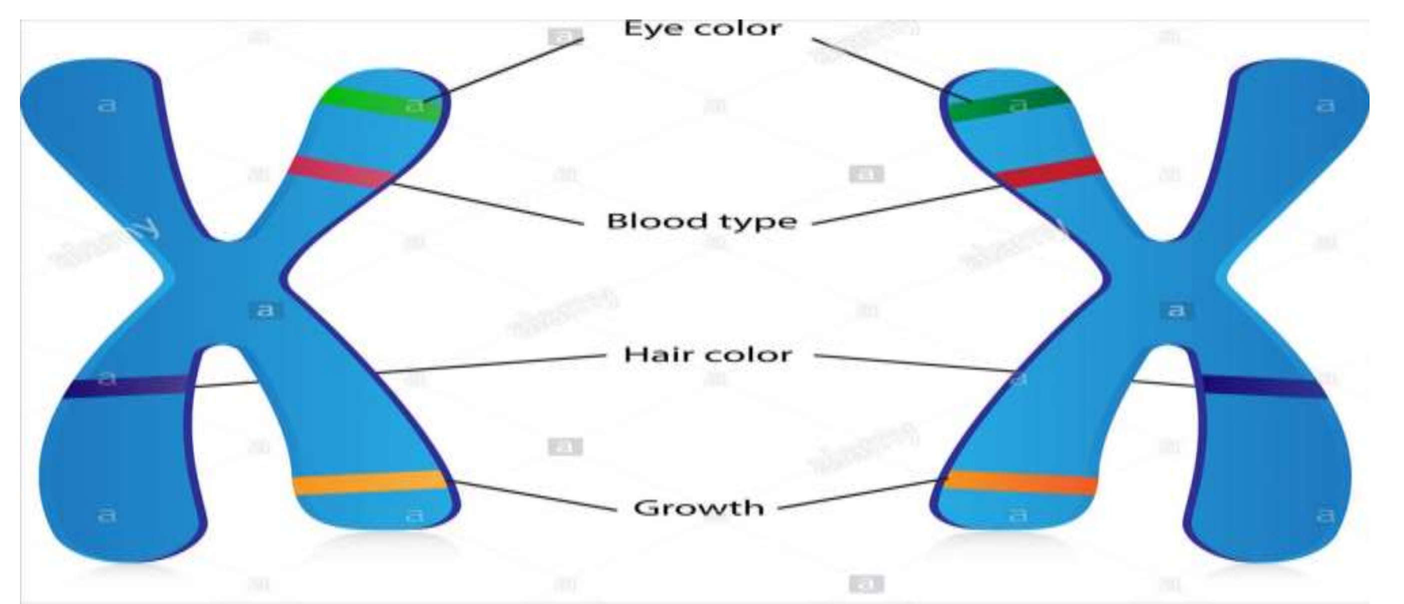
# Genomic Imprinting

- Genomic imprinting : البصمة الجينية.
- إحنا بنعرف أنه كل خلية في جسم الإنسان فيها 46 كروموسوم ,, هدول الـ46 عبارة عن 22 زوج من الكروموسومات الجسدية ( autosomal chromosome) و زوج واحد من الكروموسومات الجنسية (XX أو XY) ,, الكروموسومات الجسدية واللي عددهن 44 يعني 22 من الأم و22 من الأب ,, بما أنه في 22 من الأم و22 من الأب لو في جين معين موجود مثلاً على كروموسوم رقم 11 بكون هاد الجين إله أليلين واحد على الكروموسوم 11 اللي من الأم وواحد على 11 اللي من الأب ,, طيب الأليلين حيصيرلهم expression؟ و اذا لا أي أليل فيهن اللي راح يصيرله expression؟؟ تبع الأم ولا الأب؟؟ هاد هو موضوعنا وهاد هو الـGenomic imprinting.

Mom

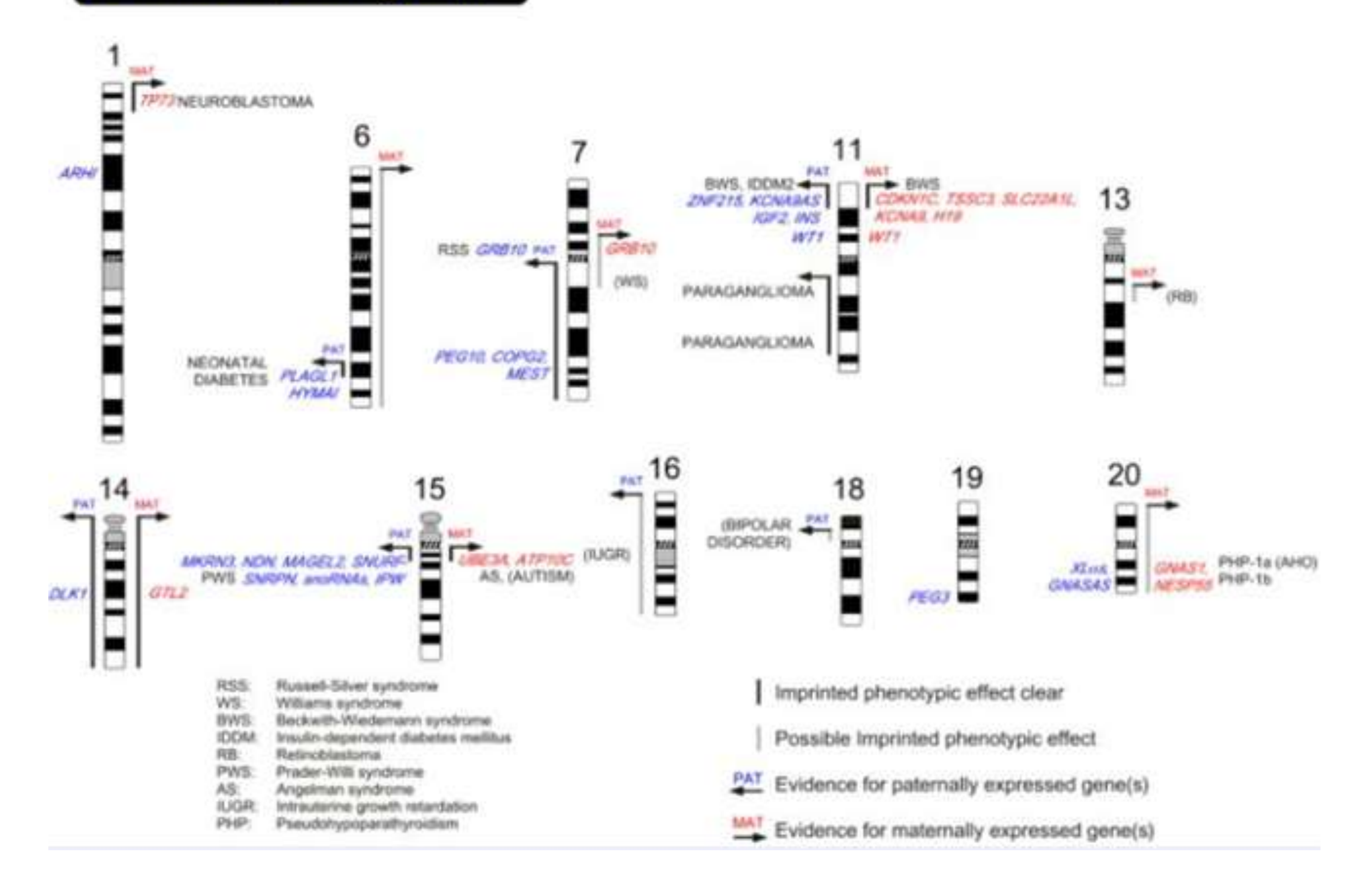
vs.

Dad



- أغلب الجينات في الكروموسومات الجسدية يتم التعبيرعنها بشكل متساوي (بين أليل الأم أو أليل الأب)
- في جينوم الإنسان في تقريبا 20 ألف جين ,, بس في مجموعة جينات تقريباً 100 جين بنسميهن (**imprinted genes**) هدول الجينات الـexpression تبعهم ما بكون متساوي بين الأليلين يعني ما بظهر أثر الأليلين على الصفة المسؤول عنها هاد الجين ,, بل بتم التعبير عن أليل واحد فقط بالاعتماد على الأصل الأبوي (parental origin) "يعني إما أليل الأب أو أليل الأم اللي بصيرله expression بس.
- إذا صار expression لأليل الأم , أليل الأب رح يلتغى ( imprinted or silenced) ,, والعكس صحيح(Vice versa).
- طيب الـimprinted genes بما إنه ما بصيرلهم expression يعني ما إلهم أهمية؟؟ امبلا مهمين خاصة في الـembryonic period .. إلهم أهمية كبيرة في تكوّن الجنين وأي خلل او نقص فيهم ممكن يأدي لمشاكل أو حتى لإجهاض هاد الجنين.
- طيب أي واحد من هدول الـ100 جين ايش بده يعرفنا أنه بكون أليل الأم ولا أليل الأب اللي راح يصيرله expression ؟؟ لازم نحفظهن حفظ ,, بس طبعا مش راح نحفظ الـ100 ,, بس المهمات .

- إذا كان الـ46 كروموسوم في الجنين مأخوذات من أب واحد ,, يعني مثلاً صار disjunction في جميع أزواج الكروموسومات تبعات البويضة أو الـsperm وكان الجنين كل كروموسوماته من أب واحد ,, هاد الجنين مش راح ينولد ولا يعيش اصلا (incompatible with life).
- هاد الاشي منطقي لأنه الـimprintig genes لازم يكون اشي منهن من الـmother واشي من الـfather واي خلل فيهن حكينا إنه بأدي لمشاكل واجهاض ,, فما بالكم لو كان كل الكروموسومات من الأب أو من الأم بالتالي هدول الـ100 جين رح يصيرلهن expression رح يكونوا كلهم من الأب أو من الأم (هاد تفسير حسب موضوعنا اما اكيد في تفسيرات ثانية إنه ما بعيش بس شو اسويلكم هاض اللي اجاكم).




هاي الـimrinting map ,, في ملاحظات صغيرة عليها بالسلايد اللي ورا هاد ☺

- أول اشي زي ما حكينا إنه الـimprinting genes بتكون على الكروموسومات الجسدية (autosomal chromosomes).
- بالنسبة للكروموسومات الجنسية:

❑ الكروموسوم Y فش عليه imprinting genes ولن يكون في المستقبل ,, وهاد منطق لأنه الـY بتتم وراثته من الأب ,, لأنه كروموسوم Y أصلاً مأخوذ من الأب ,, وعشان يكون في imprinting المفروض يكون مطابق للكروموسوم اللي معه عشان اقارن بينهم بس هو فعلياً الكروموسوم اللي معه هو X يعني ما بنفع نقارن بينهم.

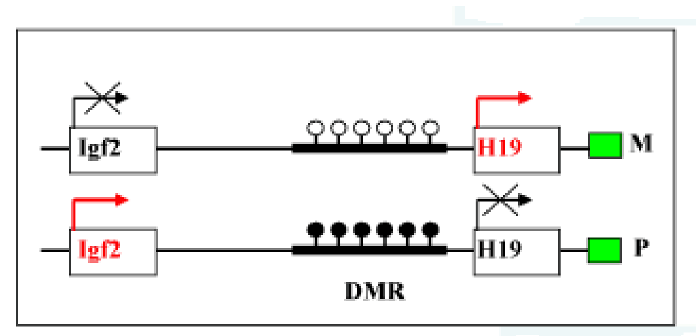
❑ الكروموسوم X ممكن يكون عليه(نظرياً مش مستحيل) بس لحد هسا ما اكتشفوا imprinting genes عليه ولكن في احتمال في المستقبل انهم يكتشفوا ,, والسبب أنه في الـfemale بكون عندها XX, والثنين متطابقات وهذا بعطي مجال أنه يتم إكتشاف imprinting genes .

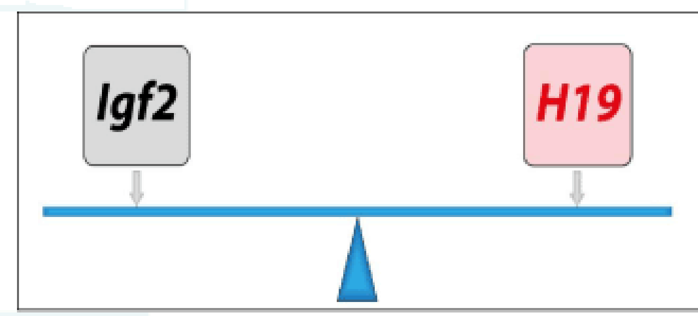
# Mechanism of Imprinting

- هسا بدنا نحكي عن الميكانيزم تبعت الـimprinting.
- أول إشي من صفات هاي العملية إنها epigenetic وحكينا قبل أيش يعني epigenetic .. وهو أنه نوقف عمل جين معين بدون ما نسوي فيه طفرة وبدون ما نغير تسلسل النيوكليوتيدات تبعه.
- وبرضو حكينا قبل إنها هاي العملية بتتم من خلال الـ methylation (زي ما عملنا في التشابتر اللي قبل هاد لما جينا نسوي X-inactivation) ,, بس الفرق بينهم من حيث الـmethylation إنه:
  - في الـX-inactivation صار بعد 15 يوم من الـfertillization.
  - أما هون في الـimprinting فهو بحدث بشكل مبكر جداً يعني بحدث في أثناء تصنيع الـSperms والـeggs (during gametogenesis).

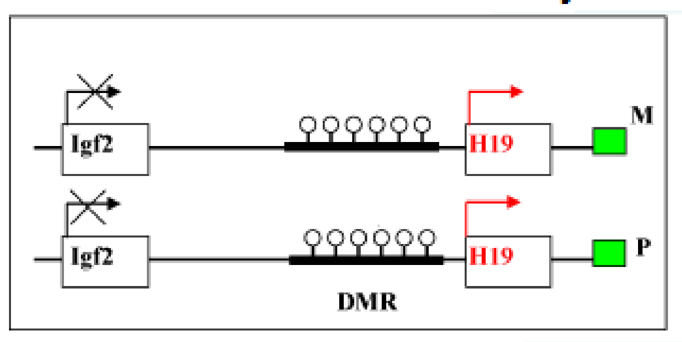
- يعني بنستنتج أنه الـegg والـsperm بمجرّد ما تكوّنوا بكونوا خلص جاهزين من حيث الـimprinting. يعني كل كروموسوم صار جاهز وعامل imprinting genes .

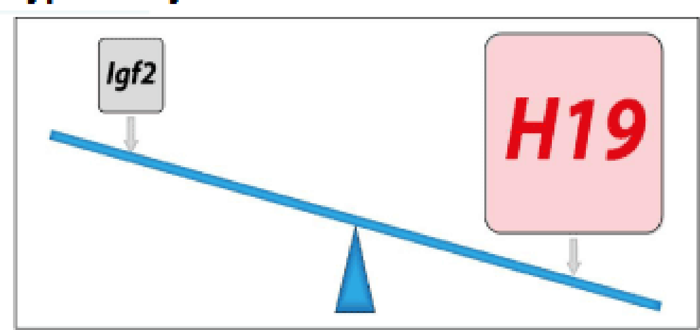
Normal Imprint



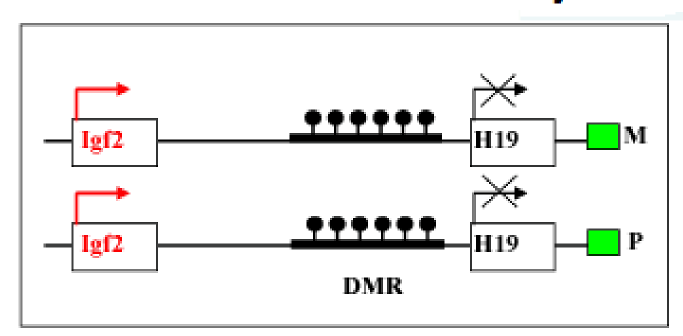



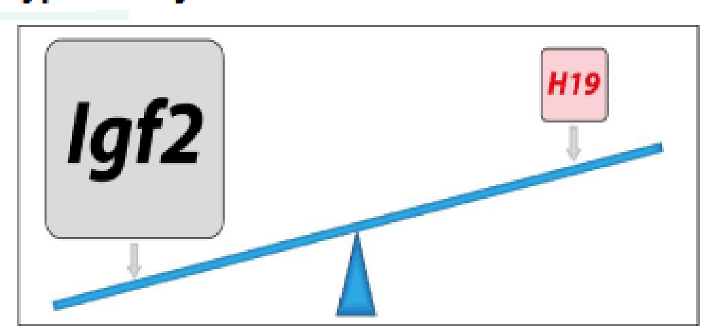

Loss of Methylation: Hypomethylation




Gain of methylation: Hypermethylation




في السلايدتين اللي ورا هاي الشرح ☺

- قبل ما نبلش نشرح الشكل .. بس نوضحلكم الشغلات اللي فيه..

- **المربعات الخضر** : M يعني هاد الكروموسوم من الأم ,, P يعني هاد الكروموسوم من الأب.
- **Igf2** : (insulin-like growth factor) : جين مهم في عملية النمو وتكوين الجنين.
- **H19** : هذا الجين لتشفير non-coding RNA يعني مسؤول عن تصنيع أحد انواع الـ RNA (بس مش mRNA لأنه الـmRNA هو الـcoding RNA).
- **DMR**: إختصار لـ (Differentially methylated region) وهاي المنطقة هي عبارة عن تسلسل من النيوكليوتيدات اللي ما بتشفر جين معين لكنها واقعة بين الجينين اللي ذكرناهن هسا ومحتمل يصير فيها methylation وبناء عليه بتتحدد كمية الجينين اللي حواليها (بالرسمة في نقاط اذا لونهن اسود يعني methylated واذا لونهم ابيض يعني non-methylated). وبعد هالسلايدة منشرح كيف.
- **الصور اللي عاليمين اللي شبه السيسو** : بس بعبروا عن كمية الجين في الثلاث حالات بالأولى متساوية بالثانية الـ H19 هو اللي طغى وبالثالثة الـIgf2 اللي طغى.

- بهاد الـFigure ضاربلنا مثال من خلال الهرمونين اللي ذكرناهن
- ما علينا ,, المهم بحكيلك هدول الجينين موجودات على الـP-arm للكروموسوم رقم 11 (يعني عالجزء العلوي من الكروموسوم رقم 11) وبحكيلك إنهن قراب على بعض وبحد بعض موجودات. هسا بالـ figure معطينا ثلاث حالات خلينا نحكي عنهن وحدة وحدة.

- **أول حالة**: حاططلنا بالرسمة جين H19 وجين Igf2 وفي بينهم تسلسل DNA ,, سميناه (DMR) هسا هاد التسلسل اللي بينهم محتمل يصير عليه methylation لاحظوا إنه لما يكون methylated بكون الـIgf2 هو اللي expressed أما الـH19 فبكون non-expressed وهاد الإشي صار عند كروموسوم الأب. فبالتالي عند كروموسوم الأم كانت منطقة الـDMR ما فيها methylation بالتالي عند الـأم صار expression للـH19 أما الـIgf2 فهو non-expressed. وبالتالي صار في توازن بين كمية هدول الجينين.

يعني الجسم اختار يعبر عن H19 من الأم واختار انو يعبر عن igf2 من عند الاب

- طبعاً هاي الحالة هي الحالة الطبيعية (Normal imprint).

- **بالحالة الثانية**: لاحظوا منطقة الـ (DMR) ما صار فيها methylation لا في الكروموسوم اللي من الأم ولا الكروموسوم اللي من الأب, بالتالي ما صار expression لـ جين الـIgf2 لا في أليل الأب ولا الأم أما جين الـH19 صارله expression في الجهتين. بالتالي صار إنتاج كمية زائدة من الـH19 بشكل مضاعف أما هرمون Igf2 فلم يتم إنتاجه إطلاقاً.
  - هاي حالة غير طبيعية وبنسميها (loss of methylation or Hypomethylation).

- **الحالة الثالثة**: لاحظوا منطقة الـ(DMR) صار فيها methylation في كلا الكروموسين اللي من الأم واللي من الأب ,, بالتالي صار expression لجين الـIgf2 في الكروموسومين أما جين H19 ما صارله expression بالجهتين بالتالي تم إنتاج كمية مضاعفة من هرمون Igf2 أما هرمون H19 فلم يتم إنتاجه إطلاقاً.
  - هاي حالة غير طبيعية وبنسميها (Gain of methylation or Hypermethylation).

- هسا خلصنا موضوع الـimprinting وعرفنا إنه الـimprinting شبيه بفكرة الـX-inactivation بس اللي بختلف هون إنه ما بنثبط كروموسوم X كامل من الأب وبنخلي كروموسوم X كامل من الأم أو العكس, اللي بفرق هون أنه في عنا 100 جين لصفات مختلفة وهدول الـ100 جين الموجودين على الكروموسومات الجسدية ,, وبصير imprinting لكل جين إما تبع الام او الاب بالتالي اللي صارله imprinting عند كروموسوم الأم بصيرله expression ع كروموسوم الأب والعكس صحيح.
- كمان فرق انه في الـx-inactivation بكون الإشي عشوائي وفي احتمال تتثبط X اللي من الام او اللي من الأب .. لكن في الـimprinting الامور مش عشوائية يعني الجين معروف وين راح يصيرله imprinting يعني في جينات بصيرلها imprintig على كروموسوم الاب ,, وفي على كروموسوم الام. والامور مش عشوائية.
- وكمان فرق اللي هو الموعد (ارجع لسلايد 8).
- هسا بدنا نوخذ مرضين الهن علاقة في موضوع الـimprinting genes.

# Prader-Willi syndrome and Angel Man syndrome

- بدنا نحكي عن هدول المتلازمتين ,, أول إشي هني عبارة عن أول imprinted disorders تم إكتشافهن.
- هذول المرضين مرات بحكولهن counter disorders أو cousin disorders والسبب إنهن تقريباً عكس بعضهن.
- المرضين نادرات ,, وممكن يصيبوا الـmale أو الـfemale.
- بدنا نحكي عنهن واحد واحد ☺

# Prader-Willi Syndrome

- بصيب شخص واحد من بين كل 10-20 ألف شخص (يعني نادر).
- ملاحظة المرض بكون نادر اذا كانت نسبته أقل من 1 لكل 4000 شخص
- ومن أعراضه :
- ضعف في العضلات (hypotonia).
- شراهة وكثر في الأكل (”overeating” hyperphagia) وسمنة (obesity).
- underdeveloped genital organs : الأعضاء الجنسية عندهم غير متطورة.
- puberty is delayed or incomplete : النضوج عندهم بتأخر أو حتى ما بكتمل.
- most patients are infertile : أغلب المصابين بالمرض بكونوا عقيمين.
- Mental retardation : تخلف عقلي.
- بكون عندهم بعض مظاهر الخلل (Dysmophic features) مثل :
  - ✓ narrow forehead : جبين ضيّق.
  - ✓ almond-shaped eyes عيون لوزيّة الشكل.
  - ✓ Microstomia صغر في حجم الفم.
  - ✓ short stature قصر القامة.
  - ✓ small hands and feet صغر اليدين والقدمين.

# Angel-Man syndrome

- اللي أعطى المرض هاد الإسم هو إنه المصابين فيه دايماً مبسوطين وبريئين ومكركشين من الضحك (مش تصدقوا اللي أعطاه الاسم العالم اللي اكتشفه إسمه willi angelman).
- بصيب شخص واحد من بين كل 10-20 ألف شخص (يعني نادر برضو). ومن أعراضه :
- seizures (epilepsy): نوبات من الصرع
- Spastic muscles : العضلات متشنجة.
- Mental retardation: خلل عقلي.
- بعض مظاهر الخلل (Dysmorphic features) مثل:
  - ✓ Microcephaly : صغر في حجم الرأس.
  - ✓ Macrostomia : كبر في حجم الفم.
  - ✓ Maxillary hypoplasia : عدم إكتمال في نمو عظم الفك العلوي.
- Puberty is usually unaffected: النضوج بتم بشكل طبيعي.
- patients are fertile : المصابين بالمرض عندهم القدرة ع الانجاب.




Prader-Willi Syndrome

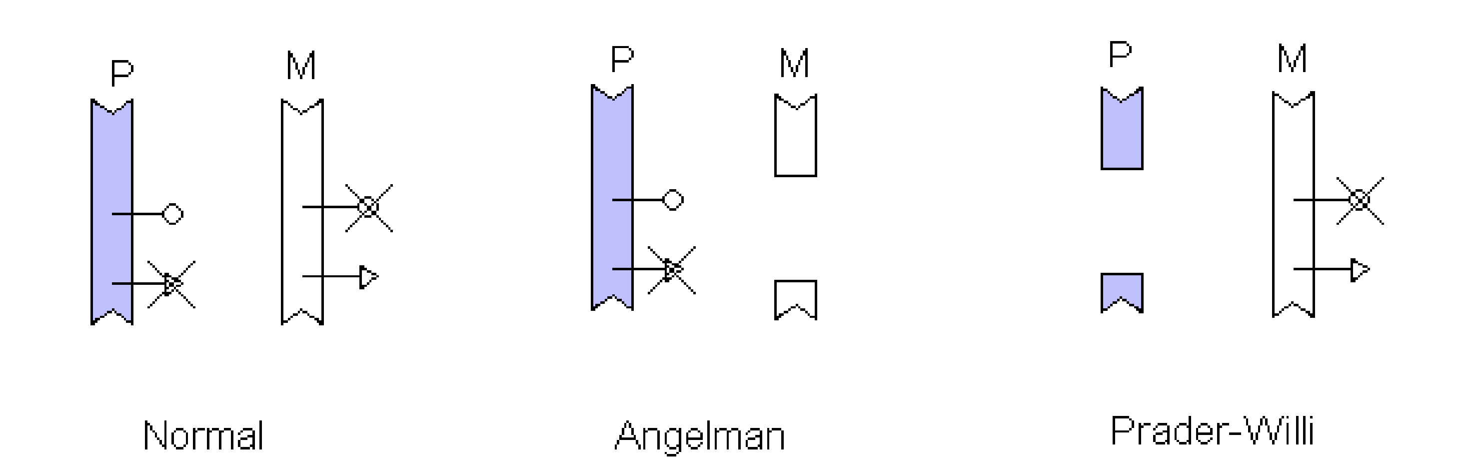
Angel-Man syndrome

# Genetic mechanism

- خلّصنا الأعراض تبعات هدول المرضين هسا بدنا نحكي عن الـgenetic mechanism إلهم, هسا الـgenetic mechanism طلعت متشابهة إلهم الثنين والمشكلة عندهم بتكون بنفس الكروموسوم واللي هو كروموسوم رقم 15.
- واللي استغربوا منه العلماء إنه 70% من الحالات المصابة بهالمرضين سببهن حذف عدد من الجينات الموجودة على نسخة واحدة من زوج الكروموسومات رقم 15 ( heterozygous deletion) لكن,,
- وجد العلماء إنه :
- ❑ في حالة Angel-Man syndrome كان الـdeletion على نسخة الكروموسوم اللي من الأم (maternal origin).
- ❑ في حالة Prader-Willi Syndrome كان الـdeletion على نسخة الكروموسوم اللي من الأب (paternal origin).

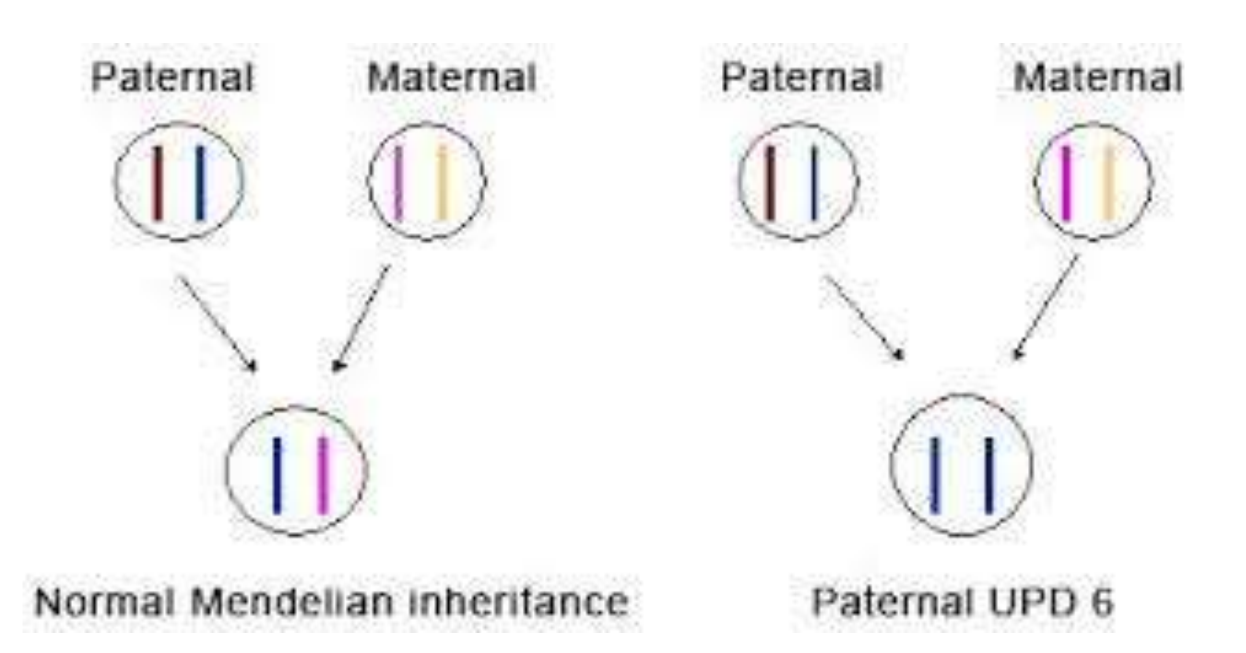
- هاد الـdeletion حجمه (1.5-3 Mega Base) في الحالتين.

- طيب ليش نفس حجم الحذف ونفس المنطقة من الكروموسوم 15 اختلفن الأمراض؟؟ السبب إنه في هاي المنطقة الجينات اللي فيها expression من كروموسوم الأم بتختلف عن الجينات اللي بصيرلها expression على كروموسومات الأب ,, وهذا تطبيق على الـgenomic imprinting اللي حكيناها ببداية الموضوع هاد (زي اللي بسلايد 9). وهاي الصورة بتوضح الإشي:



# Uniparental disomy

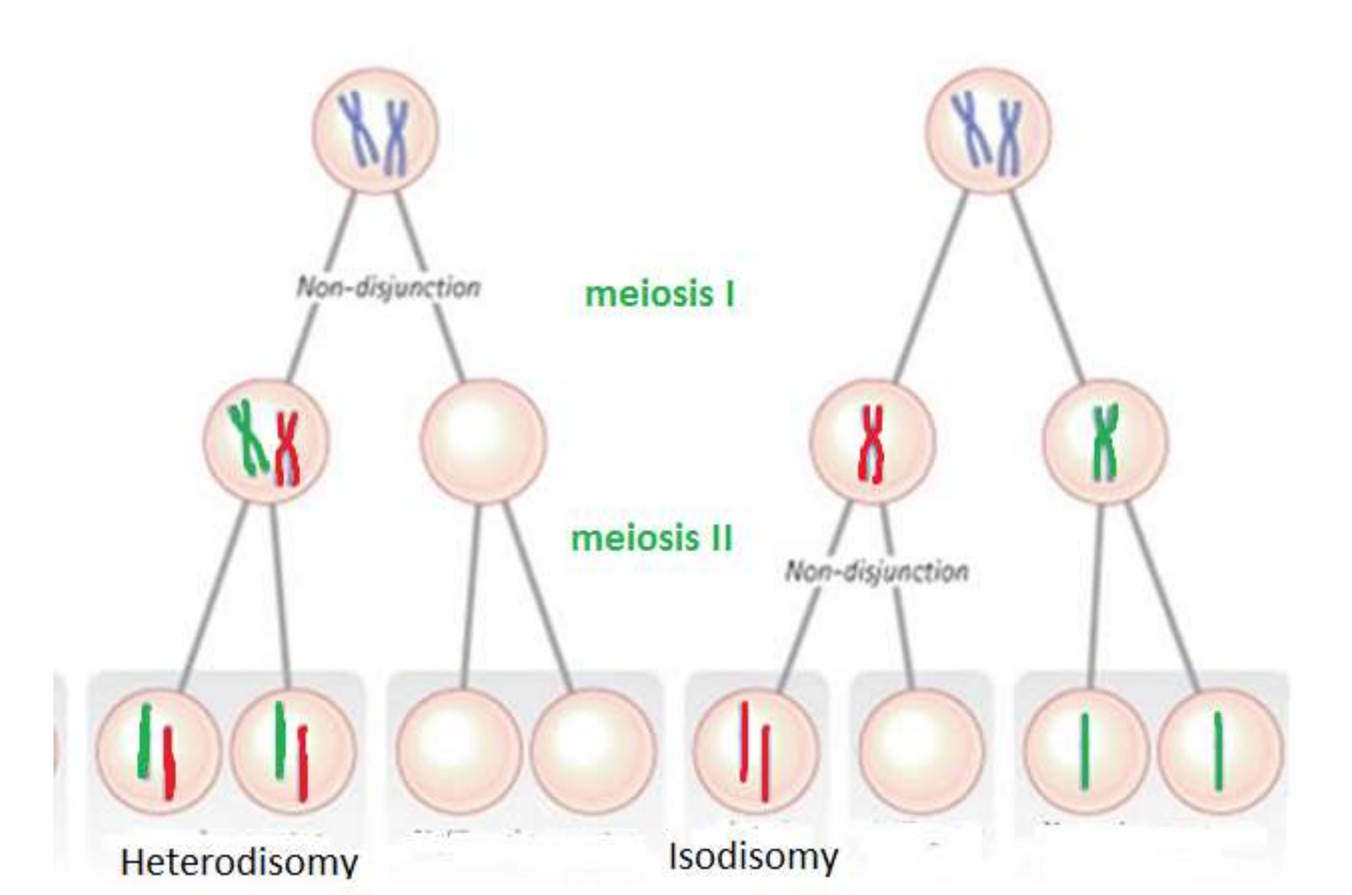
- Uniparental disomy أو إختصارها UPD وهي الحالة اللي بورث فيها نسختين من كروموسوم معين من أحد الآباء ,, مثلاً كروموسوم رقم 11 المفروض عندي منه نسختين وحدة ورثتها من الأب ووحدة من الأم ,, في هاي الحالة بكون النسختين جايات من الأب أو النسختين جايات من الأم.
- في حالة أخذت النسختين من الأب بنسميها Paternal UPD أما في حالة أخذت النسختين من الأم بنسميها maternal UPD .

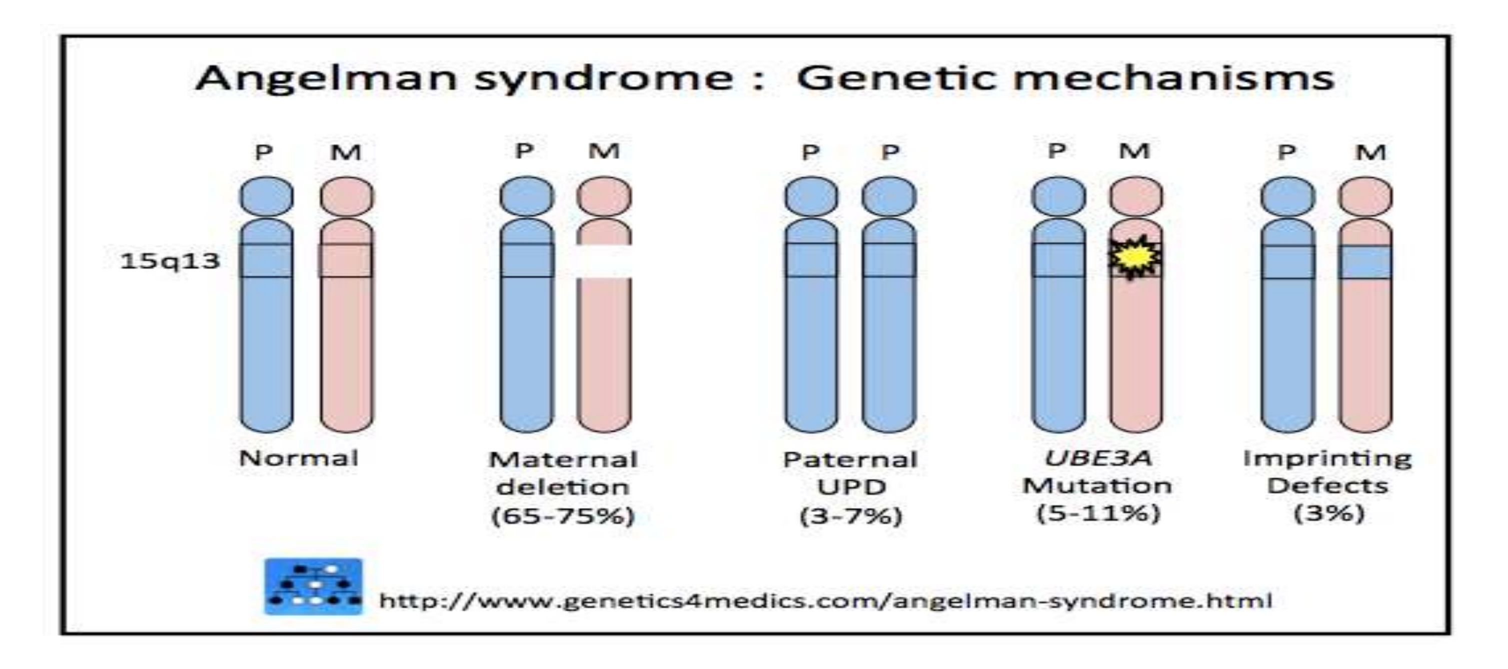


- هسا هاي الـUPD سببها زي ما بنعرف هو الـnon-disjunction .. هسا في حالتين بنتجن عنا :

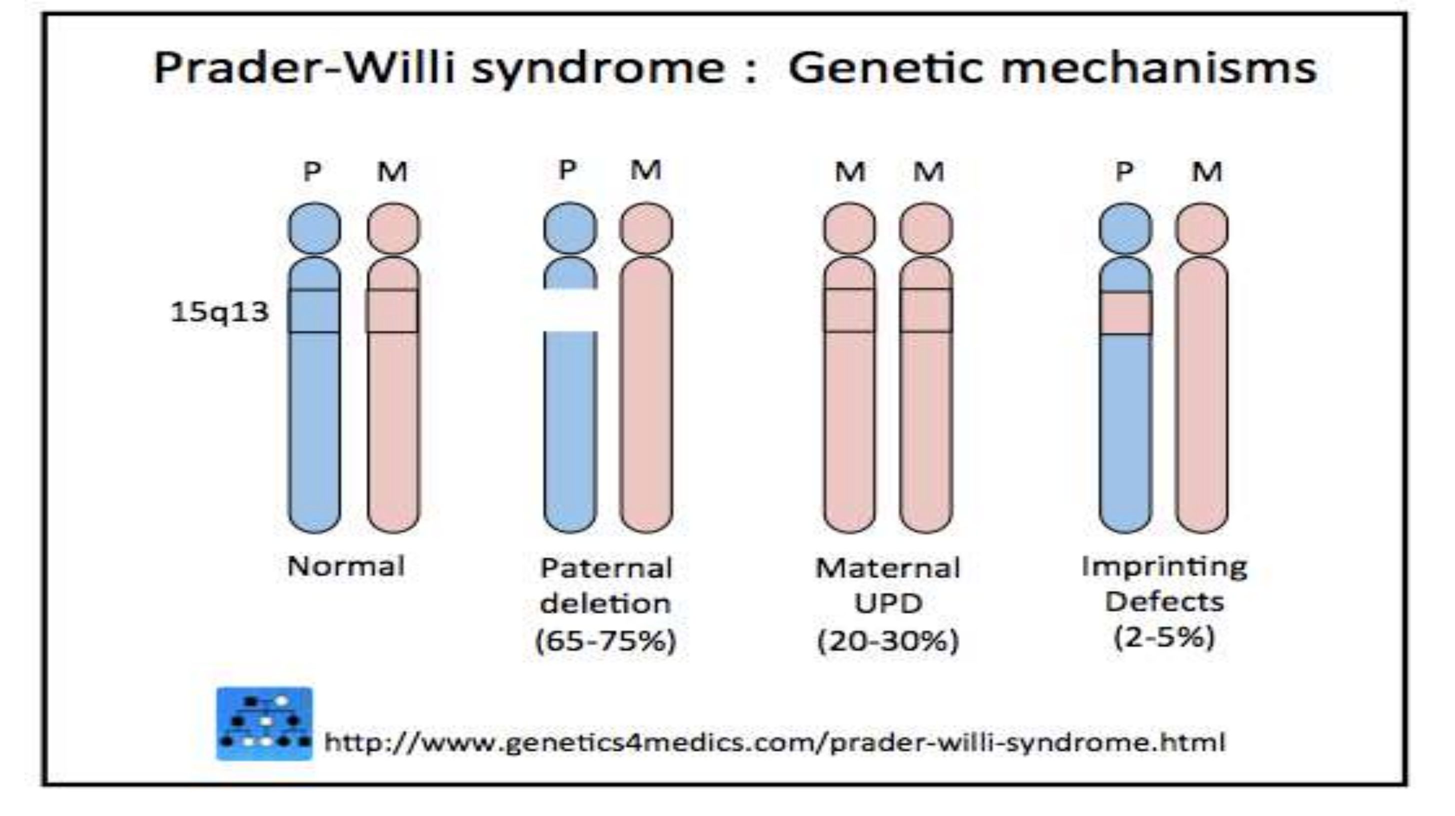
❑ **Heterodisomy** : سببها أنه صار non-disjunction في الـا meiosis I راح تكون الـgametes الناتجة تحتوي على نسختين من الكروموسوم بدل واحدة,, وهدول النسختين بكونوا متناظرتين بس مش نفس بعض (homologus not identical).

❑ **Isodisomy** : سببها أنه صار non-disjunction صار في الـ meiosis II راح تكون الـgametes الناتجة تحتوي على نسختين من الكروموسوم بدل وحدة ,, وهدول النسختين بكونوا متطابقات (identical) إلا في حال حدوث عبور (crossing over).






- بالصورة هاي أول اشي عاليسار الكروموسومين رقم 15 بحالتهن الطبيعية
- اللي بحدها حكينا إنه 70% من الحالات سببها زي ما قلنا الـdeletion وهون الـdeletion صار ع كروموسوم الأم بالتالي نتجت حالة angel man syndrome.
- اللي بحدها صارت UPD بالتالي هذا الطفل ورث النسختين من 15 من أبوه فقط ,, وظهرت عليه أعراض الـangel-man syndrome.
- اللي بحدها صار mutation على الجينات اللي بهاي المنطقة (mutation not deletion) بالتالي ظهرت أعراض هاد المرض.
- اللي بحدها السبب كان imprinting defect ,, يعني صح إنه فش deletion, بس كأنه صار خلل في الـmethylation بين جينين معينات بالتالي صار expression لجين على حساب الآخر يعني بس عدلت عالجين صار جين الأم كانو نفس جين الأب . عشان تفهموا هاي النقطة ارجعوا للرسمة بسلايد 9 مع شرحها. ☺




- هاي الصورة نفس اللي قبلها بس معكوسة يعني هناك Angel-man syndrom بس هون بحكي عن Prader-Willi Syndrome. يعني نفس شرح اللي قبلها بس انعكست هون كرموسوم الأب مع الأم. بس في فرق صغير إنه في حالة Angel-man كان في سبب زيادة واللي هو السبب الثالث (single mutation) في جين إسمه UPE3A أما هون ما لقيوا العلماء جين معين بتأدي الطفرة تبعته لمرض prader willi .

- **سؤال**: طيب ليش بحالة الـ angel-man لما كان في UPD كانت النسبة قليلة جداً (3-7%) وبحالة ال pader-will كانت نسبة أكبر (30%)؟

- **الجواب** : زي ما أخذنا بتشابتر 2 فترة الـ meiosis I عند الاناث طويلة جدا وبالتالي نسبة حدوث الـnon-disjunction عند الاناث رح تكون أكبر وعشان هيك شفناها 30% أما الرجل فترة الـ meiosis I عندو طبيعية فنسبة حدوث الـnon-disjunction رح تكون اقل بكثير وعشان هيك شفناها 3-7%.